



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2007

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Serra, A L ; Wüthrich, R P

Abstract: Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung ("autosomal dominant polycystic kidney disease", ADPKD) stellt die häufigste genetische Nierenerkrankung dar und ist eine der häufigsten menschlichen Erberkrankungen überhaupt. Sie wird in 85% der Fälle durch Mutationen im PKD1-Gen verursacht, welches für das ziliär gelegene Protein Polycystin-1 kodiert. Eine mildere Verlaufsform wird durch Mutationen im PKD2-Gen verursacht, letzteres kodiert für das einem Kalziumkanal ähnlichen Protein Polycystin-2. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die progressive Entwicklung von unzähligen Zysten in beiden Nieren, welche das normale Nierengewebe sukzessive verdrängen und letztlich ersetzen. Dies führt über Jahrzehnte zu einem progressiven Funktionsverlust, welcher letztendlich mit Dialyseverfahren oder einer Nierentransplantation behandelt werden muss. Bisher standen neben der konservativen Überwachung und Begleittherapie der Komplikationen (Hypertonie, Zysteninfekte) keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Klinische Studien testen zurzeit die Wirksamkeit von viel versprechenden Medikamenten [Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten (V2RA), "Mammalian-target-of-rapamycin-" (mTOR-)Inhibitoren, Somatostatin] was dazu führen dürfte, dass diese schwere Erkrankung in den kommenden Jahren kausal therapiert werden kann

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-007-0122-y>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156235>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Serra, A L; Wüthrich, R P (2007). Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung. *Der Nephrologe*, 2(6):459-468.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11560-007-0122-y>

Nephrologe 2007 · 2:459–468
 DOI 10.1007/s11560-007-0122-y
 Online publiziert: 26. September 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

Redaktion

U. Heemann, München
 J. Lutz, München



**CME.springer.de –
 Zertifizierte Fortbildung für Kliniker
 und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

**Springer Medizin Verlag GmbH
 Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 E-Mail: cme@springer.com
 CME.springer.de**

A.L. Serra · R.P. Wüthrich

Klinik für Nephrologie, Universitätsspital, Zürich

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Zusammenfassung

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung („autosomal dominant polycystic kidney disease“, ADPKD) stellt die häufigste genetische Nierenerkrankung dar und ist eine der häufigsten menschlichen Erberkrankungen überhaupt. Sie wird in 85% der Fälle durch Mutationen im *PKD1*-Gen verursacht, welches für das ziliär gelegene Protein Polycystin-1 kodiert. Eine mildere Verlaufsform wird durch Mutationen im *PKD2*-Gen verursacht, letzteres kodiert für das einem Kalziumkanal ähnlichen Protein Polycystin-2. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die progressive Entwicklung von unzähligen Zysten in beiden Nieren, welche das normale Nierengewebe sukzessive verdrängen und letztlich ersetzen. Dies führt über Jahrzehnte zu einem progressiven Funktionsverlust, welcher letztendlich mit Dialyseverfahren oder einer Nierentransplantation behandelt werden muss. Bisher standen neben der konservativen Überwachung und Begleittherapie der Komplikationen (Hypertonie, Zysteninfekte) keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Klinische Studien testen zurzeit die Wirksamkeit von viel versprechenden Medikamenten [Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten (V2RA), „Mammalian-target-of-rapamycin-“ (mTOR-) Inhibitoren, Somatostatin] was dazu führen dürfte, dass diese schwere Erkrankung in den kommenden Jahren kausal therapiert werden kann.

Schlüsselwörter

Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) · Hypertonie · Mammalian-target-of-rapamycin- (mTOR-)Inhibitoren · Vasopressinrezeptor-2-Antagonisten (V2RA) · Zystenblutung · Zysteninfekt · Zystennieren

Autosomal dominant polycystic kidney disease

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic renal disease, and it is even one of the most common hereditary diseases in man. In 85% of the cases the disease is caused by mutations in the *PKD1* gene, which encodes for the ciliary protein polycystin-1. A milder variant of the disease is caused by mutations in the *PKD2* gene, which encodes for the calcium channel-related protein polycystin-2. The disease is characterized by the progressive development of innumerable cysts in both kidneys, which gradually replace the normal kidney tissue. In ADPKD patients the inexorable cyst growth leads to a progressive deterioration of renal function over decades, which ultimately can only be treated by renal replacement therapy or renal transplantation. Until now a causal treatment was not available, and treatment options were limited to regular clinical controls and treatment of complications (hypertension, cyst infections). Several promising clinical studies are currently examining new or even existing drugs as therapeutic options to retard cyst growth in ADPKD (vasopressin receptor-2 antagonists [V2RA], mammalian target of rapamycin [mTOR] inhibitors, somatostatin). It can be anticipated that ADPKD patients will benefit from these new treatment options in the near future.

Keywords

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) · Hypertension · Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors · Vasopressin receptor-2 antagonists (V2RA) · Cyst bleeding · Cyst infection · Cystic kidney disease

Die ADPKD wird als Ursache eines terminalen Nierenversagens in 7–10% der Fälle angegeben

► Zystenbildung

► PKD1-Gen

► PKD2-Gen

Mutationen im *PKD1*- und im *PKD2*-Gen führen dazu, dass pathogene-tische Prozesse in Gang gesetzt werden, welche zur Ausbildung der Zysten führen

► Two-hit hypothesis

► Vererbte Mutation

► Somatische Mutation

Zystennieren entstehen aufgrund von Erbkrankheiten, welche zu einer massiven Zunahme der Nierengröße und in einem späteren Stadium auch zu einem Verlust der renalen Filtrationsleistung führen. Das Krankheitsbild der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung („autosomal dominant polycystic kidney disease“, ADPKD) ist gut bekannt, einschließlich der möglichen Komplikationen. Die Diagnose ist einfach. Therapeutisch standen bisher die regelmäßige Überwachung der Patienten und die Blutdruckkontrolle im Vordergrund. Hoffen dürfen die ADPKD-Patienten in neuerer Zeit auf einige vielversprechende medikamentöse Therapieansätze, die das Potenzial haben, durch ein Stoppen des Zystenwachstums den Verlauf der Erkrankung grundlegend zu verändern. Die vorliegende Übersicht vermittelt einen vertieften Einblick in die Erkrankung und die neuen therapeutischen Möglichkeiten, welche zurzeit Gegenstand von internationalen Studien sind.

Epidemiologie und Erbgang

Die ADPKD ist eine autosomal-dominant vererbte Nierenerkrankung, welche Männer und Frauen in gleichem Maße betrifft. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit 1:500 bis zu 1:1000 angegeben. Weltweit rechnet man mit 12.500.000 Betroffenen. Die Stammbäume der ADPKD-Familien sind eindrücklich. Oft kann das für ADPKD typische Krankheitsbild bei Großeltern- und Elternteil, Onkel und Tanten sowie bei mehreren Kindern und gar Kindeskindern dokumentiert werden. Die ADPKD wird als Ursache eines terminalen Nierenversagens in 7–10% der Fälle angegeben.

Pathogenese

Die ► **Zystenbildung** beginnt vermutlich bereits in utero, und setzt sich progressiv fort, sodass die Zahl sowie die Größe der Zysten bis ins mittlere Erwachsenenalter, d. h. über Jahrzehnte stetig zunimmt. Die Erkrankung beruht genetisch auf Mutationen im ► **PKD1-Gen** (85% der Fälle) oder ► **PKD2-Gen** (15% der Fälle; ■ **Tab. 1**). Eine Vielzahl von verschiedenen Mutationen sind beschrieben worden. Polycystin-1 ist ein sehr großes und komplexes Membranprotein, welches vor allem in den Zilien von Nierenepithelzellen exprimiert wird und dort den luminalen Fluss misst. Polycystin-2 ist ebenfalls ein ziliäres Membranprotein, welches bei Aktivierung extrazelluläres Kalzium in tubuläre Zellen transportiert. Polycystin-1 und Polycystin-2 sind intrazellulär durch Proteindomänen verbunden (■ **Abb. 1**).

Verschiedene intrazelluläre Signalübertragungskaskaden und -mediatoren werden durch Polycystin-1 und -2 aktiviert, einschließlich Proteinkinasen wie mTOR und S6 K, Transkriptionsfaktoren und intrazelluläres Kalzium und cAMP. Mutationen sowohl im *PKD1*- als auch im *PKD2*-Gen führen dazu, dass verschiedene pathogenetische Prozesse in Gang gesetzt werden, welche zur Ausbildung der Zysten führen:

1. tubuläre Epithelzellen proliferieren vermehrt,
2. die tubuläre Apoptose ist vermehrt,
3. Wachstumsfaktoren wie EGF und VEGF werden von alterierten tubulären Zellen produziert,
4. der Phänotyp der tubulären Epithelzellen wird verändert (apikale Umverteilung der Na^+K^+ -AT-Pase),
5. es wird vermehrt Zystenflüssigkeit gebildet,
6. vermehrte Bildung von Matrixproteinen und Umbau der tubulären Basalmembran durch Matrixmetallproteinase,
7. Entzündungsmechanismen werden in Gang gesetzt.

Die Tatsache, dass die Erkrankung zwar vererbt ist, sich aber erst im mittleren Erwachsenenalter manifestiert wird oft mit der so genannten ► **„two-hit hypothesis“** erklärt, eine Theorie welche auch bei der Entstehung von Krebszellen genannt wird: Neben der ► **vererbten Mutation** in einem Allel des *Polycystin-1*- oder -2-Gens (welche in allen Zellen zum Tragen kommt), bedarf es einer weiteren (somatischen) Mutation im zweiten Allel in einzelnen tubulären Epithelzellen, damit beide Allele und demzufolge Polycystin-1- (oder -2-) Proteine ausgeschaltet sind, womit der Defekt auf zellulärer Ebene homozygot wird. Erst wenn diese ► **somatische Mutation** aufgetreten ist, kommt es zur klonalen Epithelzellproliferation und zur Zystenbildung. Vermutlich kann aber das verzögerte

Tab. 1 Genetik der ADPKD

Genbezeichnung	Genlokus	Genprodukt	Proteingröße	Häufigkeit
PKD1	16p13.3	Polycystin-1	460 kDa	85%
PKD2	4q21	Polycystin-2	110 kDa	15%

Tab. 2 Renale Manifestationen der ADPKD

Progressives Zystenwachstum (mittlere Volumenzunahme 5,7% für PKD1, 4,8% für PKD2)
Urinkonzentrierungsstörung
Reduzierter renaler Blutfluss
Progressive Abnahme der glomerulären Filtrationsrate
Hypertonie
Zystenblutungen (Symptome: Flankenschmerzen, Hämaturie)
Zysteninfekte (Symptome: Fieber, Flankenschmerzen)
Nierensteine (bis zu 20% der Patienten)

Tab. 3 Extrarenale Manifestationen der ADPKD

Leberzysten
Pankreaszysten
Intrakranielle Aneurysmen
Mitralklappenprolaps
Leichte Aorteninsuffizienz
Leistenhernien
Divertikulose, Divertikulitis

Auftreten der Erkrankung nicht alleine durch die „two-hit hypothesis“ erklärt werden, andere Mechanismen werden zusätzlich postuliert.

Klinische Präsentation

Renale Erkrankung

Das stetige Wachstum der Zysten führt zu einer markanten Volumenzunahme der Nieren (■ **Tab. 2**, ■ **Abb. 2**). In der Frühphase ist die Erkrankung meist asymptomatisch. Klinisch manifestiert sich die Krankheit typischerweise erst im mittleren Erwachsenenalter mit Schmerzbeschwerden, welche durch Zystenblutungen hervorgerufen werden. Seltener sind Erstmanifestationen durch Infekte der Zysten, welche sich mit Fieber und Flankenschmerzen präsentieren. Die sporadischen Fälle werden meist rein zufällig entdeckt bei der Abklärung einer ► **Hypertonie** oder einer im Urinstreifentest festgestellten ► **Mikrohämaturie**, oder durch bildgebende Untersuchungen wie der Abdomensonographie, welche aus anderen Gründen durchgeführt werden.

Die ► **glomeruläre Filtrationsrate (GFR)** bleibt lange Zeit erhalten – wahrscheinlich aufgrund von Hyperfiltrationsmechanismen – und fällt erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ab.

Die Erkrankung zeigt eine große interfamiliäre und auch eine intrafamiliäre Variabilität. Bei Patienten mit *PKD1*-Mutationen beträgt das mittlere Alter des Erreichens einer terminalen Niereninsuffizienz 54 Jahre, bei *PKD2*-Mutationen 74 Jahre. Viele Patienten mit *PKD2*-Mutationen erreichen nie das Stadium der Dialysepflichtigkeit.

Extrarenale Manifestationen

Die häufigste extrarenale Manifestation (■ **Tab. 3**) der ADPKD sind die ► **Leberzysten**. Diese entstehen durch exzessive Proliferation und Dilatation der Gallenkanälchen. Ähnlich wie bei Nierenzysten ist das Wachstum dieser Leberzysten stetig progredient. Das Leberzystenwachstum wird durch Östrogene stimuliert, weshalb die Zysten bei Frauen oft viel ausgeprägter sind. Meist sind die Leberzysten asymptomatisch, sie können jedoch mit der Zeit durch das große Volumen zu Platzproblemen führen. Selten kann es zu Blutungen, oder auch zu Zysteninfekten kommen.

Bei Patienten mit ADPKD kommen Zysten ebenfalls im Pankreas vor, nicht jedoch im Ovar. Pankreaszysten sind in der Regel asymptomatisch.

Zu den Gefäßmanifestationen bei ADPKD zählen vor allem die ► **intrakraniellen Aneurysmen**. Diese finden sich nur bei etwa 6% der Patienten mit negativer Familienanamnese für Aneurysmen, sie treten jedoch bei 16% der Patienten mit positiver Familienanamnese auf. Die Rupturgefahr dieser Aneurysmen ist von verschiedenen Faktoren abhängig, einschließlich Aneurysmagröße, Blutdruck und Alter des Patienten. Ein generelles Screening für das Vorliegen von Aneurysmen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) wird bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen, weil dadurch meist nur kleine Aneurysmen mit niedrigem Rupturrisiko ge-

Klinisch manifestiert sich die ADPKD typischerweise im mittleren Erwachsenenalter mit Schmerzbeschwerden durch Zystenblutungen

- **Hypertonie**
- **Mikrohämaturie**

- **Glomeruläre Filtrationsrate**

- **Leberzysten**

Das Leberzystenwachstum wird durch Östrogene stimuliert und ist deshalb bei Frauen oft viel ausgeprägter

- **Intrakranielle Aneurysmen**

Ein generelles Screening für das Vorliegen von Aneurysmen mittels CT oder MRT wird bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen

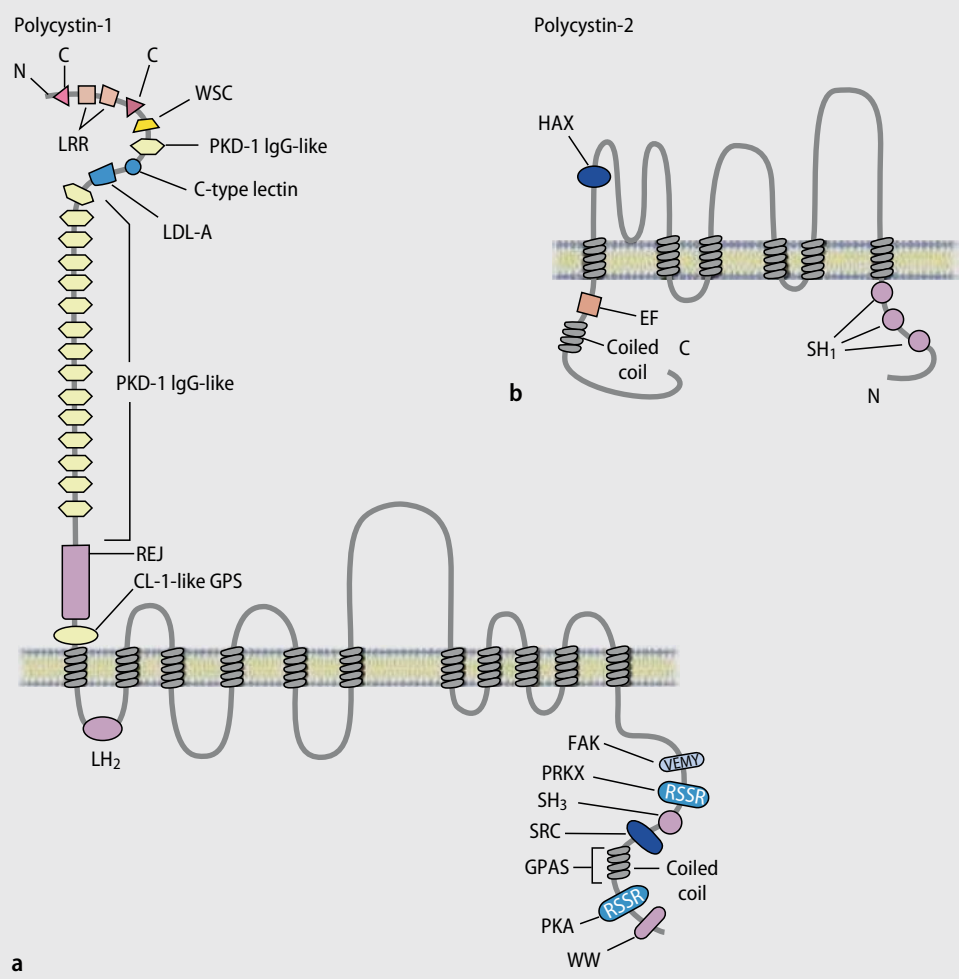


Abb. 1 ▲ Die Gene für die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (*PKD1* und *PKD2*) kodieren für die in der Zellmembran lokalisierten Proteine Polycystin-1 (**a**) und Polycystin-2 (**b**). Polycystin-1 besitzt mehrere extra- und intrazelluläre Domänen mit Verbindungen zum Zellskelett und zu intrazellulären Rezeptoren und Signalübertragungswegen. Polycystin-2 ist ein Kalziumkanal. Beide Proteine sind über so genannte „Coiled-coil-Domänen“ miteinander verbunden. (Aus [17]; Copyright© [2004] Massachusetts Medical Society. All rights reserved)

Kleine intrakranielle Aneurysmen (<7 mm) können in der Regel konservativ behandelt werden

► Mitralklappenprolaps

► Leistenhernien

► Kolondivertikulose

Die Diagnose ADPKD wird in den meisten Fällen durch den sonographischen Nachweis von Nierenzysten gestellt

funden werden. Gründe für die spezifische Suche nach Aneurysmen beinhalten eine positive Familienanamnese für Aneurysmen oder Subarachnoidalblutung, eine frühere Aneurysmablutung, vor großen Operationen, Hochrisikoberufe (Piloten) und Patientenangst trotz adäquater Information. Kleine intrakranielle Aneurysmen (<7 mm) können in der Regel konservativ behandelt werden (optimale Blutdruckeinstellung, Behandlung der Hyperlipidämie, Abstinenz vom Rauchen). Bei größeren oder bei wachsenden Aneurysmen wird ein operatives „clipping“ oder ein endovaskuläres „coiling“ empfohlen.

Bei den Herzklappenabnormalitäten ist vor allem der ► **Mitralklappenprolaps** zu erwähnen, der bei bis zu 25% der ADPKD-Patienten vorliegt. Auch eine leichte Aorteninsuffizienz kann bei ADPKD-Patienten entstehen, mit einer gewissen Dilatation der Aortenwurzel. Ein Mitralklappenersatz ist nur sehr selten nötig bei progredient verlaufenden Klappenabnormalitäten.

► **Leistenhernien** sind ebenfalls gehäuft bei Zystennierenpatienten, diese treten oft beidseits auf und werden in der Regel operativ angegangen. Die ► **Kolondivertikulose** ist vor allem bei ADPKD-Patienten mit terminaler Nierneinsuffizienz ein Problem und kann mit Divertikulitisschüben manifest werden.

Diagnostik

Beim Vorliegen einer typischen Familienanamnese von Zystennieren kann die Diagnose der Erkrankung schon sehr früh mit geeigneter Bildgebung gestellt werden. Die Diagnose ADPKD wird

Tab. 4 Sonographische Kriterien zur Diagnose der ADPKD bei Patienten mit positiver Familienanamnese. (Nach [7])

Patientenalter	Sonographischer Befund
<30 Jahre	Mindestens 2 Zysten
30–60 Jahre	Mindestens 2 Zysten in jeder Niere
>60 Jahre	Mindestens 4 Zysten in jeder Niere

in den meisten Fällen durch den sonographischen Nachweis von Nierenzysten gestellt. In **Tab. 4** sind die diagnostischen Kriterien nach Ravine et al. [7] aufgeführt. Bei bekannter positiver Familienanamnese haben diese sonographischen Kriterien einen positiven Prädiktivwert von nahezu 100% bei einem negativen Prädiktivwert zwischen 97 und 100% (je nach Alterskategorie).

Andere bildgebende Verfahren wie die CT oder MRT sind ebenso geeignet für die Darstellung von zystischen Nieren (**Abb. 3**). Das Konsortium für radiologische Bildgebung in der Erforschung von polyzystischen Nieren („consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease“, CRISP) konnte zudem zeigen, dass mittels **sequenziellen MRT-Untersuchungen** das Nieren- und Zystenvolumenwachstum bestimmt werden kann. Das Ausmaß der Nierenvolumenzunahme ist ein Surrogatmarker für die Krankheitsprogression und wird deshalb in klinischen Studien verwendet, um den therapeutischen Nutzen einer Prüfsubstanz zu bestimmen. Sequenzielle MRT-Untersuchungen und Nierenvolumenmessungen haben gezeigt, dass das Nierenwachstum exponentiell verläuft, die jährliche Zunahme des Volumens beträgt im Mittel etwa 5,3% (**Abb. 4**).

Die **Nierenfunktion** kann durch die Schätzung oder Messung der GFR bestimmt werden. Die GFR bleibt bis zu einem totalen Nierenvolumen von 1500 ml stabil und nimmt erst anschließend um 2,6–5 ml pro Jahr ab. Die GFR eignet sich deshalb nicht, um im frühen Stadium der Krankheit die Krankheitsprogression zu monitorisieren.

Eine geringfügige **Proteinurie** tritt im Verlauf der Erkrankung häufig auf. Patienten mit einer Proteinurie >300 mg pro Tag haben meist einen höheren Blutdruck, eine stärkere Nierenfunktionseinschränkung, ein größeres Nierenvolumen und eine beschleunigte Krankheitsprogression. Ein nephrotisches Syndrom ist äußerst selten und deutet auf eine zusätzliche glomeruläre Störung hin. Der Nachweis von krankheitsrelevanten Mutationen im Gen *PKD1* oder *PKD2* ist aufgrund der Größe und Komplexität der Gene anspruchsvoll und gelingt in etwa 80% der Fälle. Die Firma Athena Diagnostics (<http://www.athenadiagnostics.com>), ein kommerzielles Labor in den Vereinigten Staaten, bietet eine solche Sequenzanalyse für beide Gene an.

Therapiemöglichkeiten

Bislang konnte die ADPKD nicht kausal therapiert werden. Im Wesentlichen beschränkt sich die Therapie bei den meisten Patienten auch heute noch auf das optimale Management der Hypertonie. ADPKD-spezifische Komplikationen wie Zysteninfekte oder extrarenale Manifestationen wie die intrakraniellen Aneurysmen verlangen ein spezifisches und zeitgerechtes therapeutisches Vorgehen. Bei Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz werden die meisten ADPKD-Patienten mit **Hämodialyse** behandelt. Die Peritonealdialyse ist möglich, bietet aber manchmal Probleme aufgrund des großen Volumens der Zystennieren und der Gefahr von Peritonitiden bei rezidivierenden Zysteninfekten. ADPKD-Patienten sind in der Regel sehr gute Kandidaten für eine **Nierentransplantation** und werden vielfach auch präemptiv, d. h. vor Einleiten einer Dialysetherapie transplantiert.

Zur gegenwärtigen Zeit werden vielversprechende **medikamentöse Therapien** im Rahmen von verschiedenen internationalen Studien untersucht:

Wegen der Vasopression-vermittelten Erhöhung von cAMP in Zystennieren sind die **selektiven V2-Rezeptorantagonisten** (z. B. Tolvaptan) sehr gute Kandidaten. In Tiermodellen hemmen sie die Zystogenese sehr effektiv. Phase-II-Studien wurden bereits komplettiert, und Phase-III-Studien werden zurzeit durchgeführt.

Vor kurzem wurde beobachtet, dass Polycystin-1 intrazellulär mit Tuberin interagiert. Defekte im Polycystin-1-Protein führen dazu, dass das „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) bei ADPKD überaktiviert ist. Studien in verschiedenen Tiermodellen haben gezeigt, dass die **mTOR-Inhibitoren** Rapamycin (Sirolimus) und Everolimus sehr effektiv das Zystenwachstum hemmen und die Progression des Nierenversagens aufhalten können. Zurzeit laufen in Europa (Deutschland, Italien, Schweiz) wie auch in den USA die ersten klinischen Studien an, um die Wirksamkeit der mTOR-Inhibitoren bei ADPKD-Patienten zu erproben. Erste Resultate dürften im Jahr 2008 oder 2009 zu erwarten sein.

in den meisten Fällen durch den sonographischen Nachweis von Nierenzysten gestellt. In **Tab. 4** sind die diagnostischen Kriterien nach Ravine et al. [7] aufgeführt. Bei bekannter positiver Familienanamnese haben diese sonographischen Kriterien einen positiven Prädiktivwert von nahezu 100% bei einem negativen Prädiktivwert zwischen 97 und 100% (je nach Alterskategorie).

► Sequenzielle MRT

Das Ausmaß der Nierenvolumenzunahme ist ein Surrogatmarker für die Krankheitsprogression

► Nierenfunktion

► Proteinurie

Der Nachweis von krankheitsrelevanten Mutationen im *PKD1*- oder *PKD2*-Gen gelingt in etwa 80% der Fälle

► Hämodialyse

► Nierentransplantation

► Medikamentöse Therapien

► Selektive V2RA

► mTOR-Inhibitoren

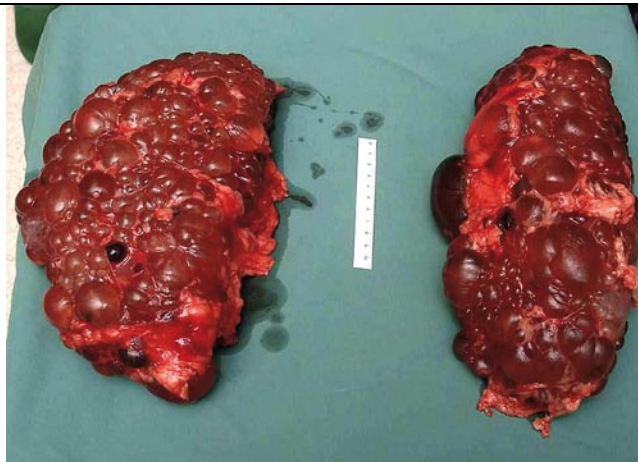


Abb. 2 ◀ Makroskopisches Nephrektomiepräparat eines Patienten mit ADPKD. Beidseitig zystisch degenerierte, massiv vergrößerte Nieren

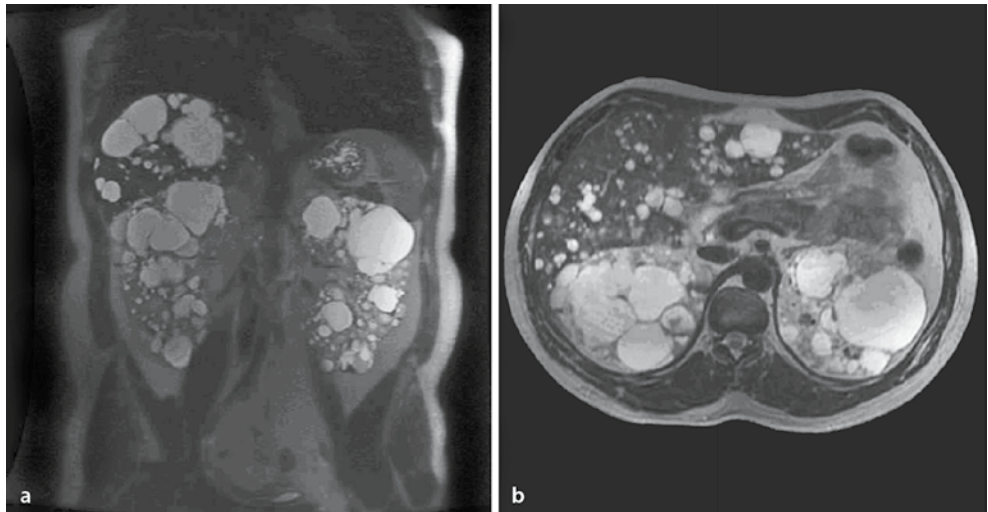


Abb. 3 ▲ Abdominelle MRT bei einem Patienten mit ADPKD (T2-Wichtung, ohne Gadolinium). **a** Koronares Bild. **b** Transverses Bild. Prominente Zystenbildung in beiden Nieren und der Leber

In weiteren Studien wird gegenwärtig der Einfluss einer Therapie mit einem Somatostatin, einer Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorantagonisten (ARB) und einem Statin, auf die Krankheitsprogression bei ADPKD-Patienten untersucht.

Behandlung der Hypertonie bei ADPKD

Eine arterielle Hypertonie tritt bei ADPKD-Patienten sehr häufig auf, meist auch bevor eine Reduktion der GFR nachweisbar ist. Es besteht die Hypothese, dass das Zystenwachstum zu lokaler Ischämie führt mit anschließender Aktivierung des Renin-Aldosteron-Systems. Patienten mit ADPKD sprechen deshalb gut auf **ACE-Hemmer** an. Welches Blutdruckziel angestrebt werden soll und ob und in welchem Ausmaß damit ein Fortschreiten der Nierenerkrankung reduziert werden kann, ist Gegenstand laufender Studien. Bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie ist ein Blutdruckziel von 120/80 mmHg angebracht. Möglicherweise profitieren aber auch alle hypertensiven ADPKD-Patienten von einer solchen guten Blutdruckeinstellung, zumindest aus kardialer Sicht. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss bedacht werden, dass bei Schwangerschaft ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker kontraindiziert sind. In diesem Fall können Betablocker oder Kalziumantagonisten eine gute Therapiealternative sein.

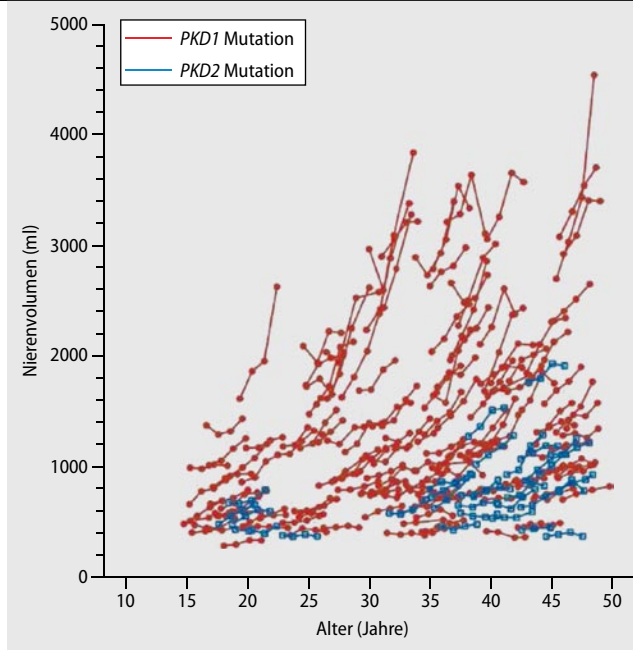
Zystenblutung

Blutungen in Zysten kommen häufig vor und können schmerzlos erfolgen oder aber auch von heftigen, abrupt einsetzenden Schmerzen begleitet sein. Manchmal kann auch ein Aus-

► ACE-Hemmer

Bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie ist ein Blutdruckziel von 120/80 mmHg angebracht

Abb. 4 ► Das Nierenvolumen von Patienten mit *PKD1*- oder *PKD2*-Mutationen nimmt mit dem Alter exponentiell zu. (Aus [3]; Copyright © [2006] Massachusetts Medical Society. All rights reserved)



löser wie eine starke körperliche Aktivität eruiert werden. Fieber und eine Leukozytose können vorliegen, die Urin- und Blutkulturen sind in diesem Fall jedoch negativ. Sofern die Zyste Anschluss an die ableitenden Harnwege hat, was die Ausnahme ist, kann auch eine Makrohämaturie oder sogar eine Harnabflussstörung durch Koagelbildung entstehen. Eine symptomatische Schmerztherapie genügt meistens, und eine Makrohämaturie sistiert in den allermeisten Fällen spontan.

Zysteninfekte

Etwa die Hälfte aller Patienten mit ADPKD erlebt mindestens einmal im Leben eine ► **bakterielle Niereninfektion**. In den meisten Fällen handelt es sich um gramnegative Bakterien, welche eine Pyelonephritis und/oder einen Zysteninfekt verursachen. Die Unterscheidung kann schwierig sein, weshalb zur Therapie meist ein Antibiotikum gewählt wird, welches beides therapiert und gut in die Zysten diffundiert. Diese Bedingungen erfüllen die gut ► **fettlöslichen Antibiotika** wie Fluorochinolone und Trimethoprim-Sulfamethoxazol.

Die wichtigste Differenzialdiagnose von Flankenschmerzen bei ADPKD-Patienten stellt die Zystenblutung dar. Die Bildgebung hilft nicht zur Unterscheidung zwischen Zysteninfekt, Pyelonephritis und Zystenblutung. Bei fehlendem Ansprechen der Antibiotikatherapie kann die Bildgebung mittels CT jedoch hilfreich sein. Damit können perinephritische Abszesse, Nierensteine oder andere Ursachen einer Harnabflussstörung sichtbar gemacht werden. Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte bei der Pyelonephritis nicht kürzer als 10 Tage und für Zysteninfekte nicht kürzer als 4 Wochen sein. Bei Patienten mit rezidivierenden oder refraktären Niereninfekten, insbesondere vor einer geplanten oder nach einer durchgeführten Nierentransplantation, sollte zeitgerecht die einseitige und ggf. bilaterale ► **Nephrektomie** durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. A.L. Serra



Klinik für Nephrologie, Universitätsspital
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Schweiz
rudolf.wuethrich@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

► Bakterielle Niereninfektion

► Fettlösliche Antibiotika

Die Bildgebung kann nicht zwischen Zysteninfekt, Pyelonephritis und Zystenblutung unterscheiden

► Nephrektomie

Literatur

1. Belz MM, Fick-Brosnahan GM, Hughes RL et al. (2003) Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 63: 1824–1830
2. Chapman AB (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *J Am Soc Nephrol* 18: 1399–1407
3. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al. (2006) Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354: 2122–2130
4. Mostov KE (2006) mTOR is out of control in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 5247–5248
5. Ong AC, Harris PC (2005) Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 67: 1234–1247
6. Rapoport J (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease: pathophysiology and treatment. *Q J Med* 100: 1–9
7. Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al. (1994) Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 343: 824–827
8. Rizk D, Chapman AB (2003) Cystic and inherited kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 42: 1305–1317
9. Ruggerenti P, Remuzzi A, Onidei P et al. (2005) Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 68: 206–216
10. Schrier R, McFann K, Johnson A et al. (2002) Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1733–1739
11. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH et al. (2006) The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 5466–5471
12. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE et al. (1987) Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 10: 81–88
13. Torres VE, Wang X, Qian Q et al. (2004) Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 10: 363–364
14. Torres VE, Harris PC, Pirson Y (2007) Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 369: 1287–1301
15. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M et al. (2006) Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han: SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant* 21: 598–604
16. Walz G (2006) Therapeutic approaches in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): is there light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1752–1257
17. Wilson PD (2004) Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 350: 151–164

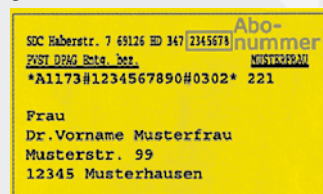
Abonnenten sammeln kostenlos CME-Punkte

Ihre Fachzeitschrift bietet Ihnen in jeder Ausgabe einen Fortbildungsbeitrag, der mit 3 CME-Punkten zertifiziert ist. Wenn Sie Abonnent sind, ist die Teilnahme auf CME.springer.de für Sie kostenlos.

So einfach geht's:

➤ 1. Registrieren/Anmelden

Bei der ersten Teilnahme registrieren Sie sich bitte auf CME.springer.de mit Ihrer Abonnementnummer. Sie finden diese auf Ihrem gelben Adressetikett oben rechts.



➤ 2. Beitrag auswählen

Entscheiden Sie, mit welchem Beitrag Sie als nächstes CME-Punkte sammeln möchten.

➤ 3. Fragen beantworten

Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit mindestens 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden!

➤ 4. CME-Punkte sammeln

Sie erhalten sofort per E-Mail eine Teilnahmebestätigung mit 3 CME-Punkten.

Ob Sie Ihr Wissen auffrischen möchten oder sich auf die Facharztprüfung vorbereiten – mit den CME-Beiträgen von Springer sind Sie immer auf dem neuesten Stand.

CME.springer.de

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Welcher pathogenetische Prozess spielt bei der Zystenbildung bei ADPKD keine Rolle?

- ☐ Tubuläre Apoptose.
- ☐ Produktion von Wachstumsfaktoren.
- ☐ Proliferation von Podozyten.
- ☐ Bildung von Matrixproteinen.
- ☐ Veränderung von Signalübertragungswegen.

Die „two-hit-hypothesis“ geht davon aus, dass in Tubuluszellen...

- ☐ die beiden PKD1- und PKD2-Gene ausgeschaltet sind.
- ☐ beide PKD1-Allele somatisch mutiert sind.
- ☐ ein PKD1-Allel eine vererbte und ein PKD2-Allel eine somatische Mutation trägt.
- ☐ ein PKD1-Allel eine vererbte und das 2. Allel eine erworbene Mutation trägt.
- ☐ die beiden PKD1- oder PKD2-Gene entweder vererbte oder erworbene Mutationen tragen.

Vor dem Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz nimmt das Nieren- bzw. das Zystenvolumen bei ADPKD wie folgt zu:

- ☐ Linear.
- ☐ Sigmoidal.
- ☐ Exponentiell.
- ☐ Ondulierend.
- ☐ Degressiv.

Das mittlere Alter bis zum Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz beträgt für Patienten mit krankheitsrelevanten Mutationen im PKD1- bzw. PKD2-Gen:

- ☐ 65 bzw. 84 Jahre.
- ☐ 54 bzw. 74 Jahre.
- ☐ 42 bzw. 82 Jahre.
- ☐ 64 bzw. 51 Jahre.
- ☐ 58 bzw. 61 Jahre.

Welche extrarenalen Manifestationen treten bei ADPKD-Patienten im Vergleich mit der Normalbevölkerung nicht gehäuft auf?

- ☐ Appendizitis.
- ☐ Kolondivertikulose.
- ☐ Hirnblutung von intrakraniellen Aneurysmen.
- ☐ Leistenhernien.
- ☐ Mitralklappenprolaps.

Welche der folgenden Aussagen zu den Gefäßmanifestationen bei ADPKD ist korrekt:

- ☐ Anomalien der Herzklappen sind im Verlauf der Erkrankung meist therapiebedürftig.
- ☐ Herzklappenanomalien sind selten.
- ☐ Auch kleine (<7 mm) intrakranielle Aneurysmen sollten operativ oder endovaskulär therapiert werden.
- ☐ Bei Patienten mit positiver Familienanamnese für Subarachnoidalblutungen empfiehlt sich die Suche nach intrakraniellen Gefäßanomalien.
- ☐ Die Dilatation der Aortenwurzel führt häufig zu symptomatischer Aortenklappeninsuffizienz.

Mit welchem sonographischen Befund kann die Diagnose der ADPKD bei einem Patienten mit positiver Familienanamnese recht zuverlässig gestellt werden?

- ☐ Patient <30 Jahre: je eine Zyste in jeder Niere.
- ☐ Patient zwischen 30 und 60 Jahren: 2 Zysten in der rechten Niere.
- ☐ Patient zwischen 30 und 60 Jahren: 2 Zysten in der rechten Niere, eine Zyste in der linken Niere.
- ☐ Patient >60 Jahre: je 2 Zysten in jeder Niere.
- ☐ Patient <30 Jahre: eine Zyste in der rechten Niere.

Bei einem 24-jährigen Patienten mit ADPKD findet sich eine Proteinurie von 0,4 g pro Tag. Der Patient hat ein erhöhtes Risiko für:

- ☐ Intrakranielle Aneurysmen.
- ☐ Einseitige Nierenagenesie.
- ☐ Beschleunigte Verlaufsprogression.
- ☐ Herzanomalien.
- ☐ Pankreaszysten.

Zur Vorsorge und Therapie von Patienten mit ADPKD gehören die folgenden Maßnahmen, außer:

- ☐ Optimale Einstellung einer Hypertonie.
- ☐ Behandlung von Zysteninfekten.
- ☐ Vorbereitung für ein Nierenersatzverfahren.
- ☐ Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren.

- ☐ Regelmäßiges Screening für Nierenzellkarzinom.

Die folgende medikamentöse Therapie zur Verlangsamung der Krankheitsprogression bei ADPKD wird zurzeit nicht in klinischen Studien getestet:

- ☐ mTOR-Antagonisten.
- ☐ V2-Rezeptorantagonisten.
- ☐ Somatostatin.
- ☐ ACE-Hemmer.
- ☐ Betablocker.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Hier steht eine Anzeige.

